

СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ МОРФОЛИНОВЫХ АДДУКТОВ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀ В ПРИСУТСТВИИ LiOH И АЦЕТАТА СВИНЦА(IV)

© 2023 г. З. С. Кинзябаева^{1,*}, З. Н. Фазлетдинова¹

¹ Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, пр. Октября 141, Уфа, 450075 Россия

*e-mail: zefa5@rambler.ru

Поступило в редакцию 18 мая 2023 г.

После доработки 29 июня 2023 г.

Принято к печати 30 июня 2023 г.

Впервые получен N-фенилзамещенный морфолиновый аддукт фуллерена C₆₀, 1,9-[4'-фенилморфолин]-1,9-дигидро-(C₆₀-I_h)[5,6]фуллерен, с выходом 56% в реакции 2-фениламиноэтанола с фуллереном в присутствии LiOH и Pb(OAc)₄. Аминоспирт с электронодонорной группой (2-метиламиноэтанол) в реакции с фуллереном показал более высокую реакционную способность: 1,9-[4'-метилморфолин]-1,9-дигидро-(C₆₀-I_h)[5,6]фуллерен был выделен с выходом 68%. Наличие электроноакцепторных групп при α- или β-атоме углерода относительно атома азота в аминоспиртах [карбоксильной (серин) или карбонильной (аминоуксусная кислота) групп] не способствуют протеканию реакций с фуллереном в изучаемых условиях.

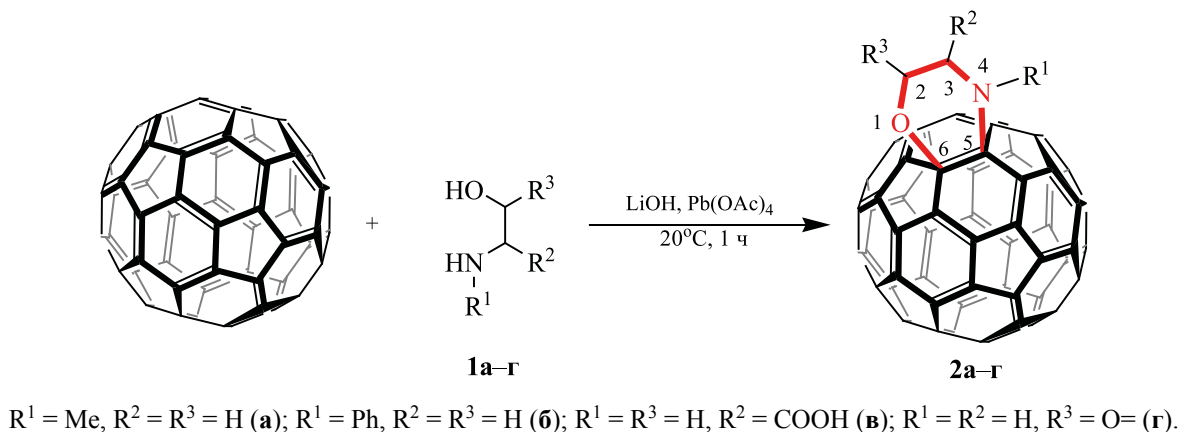
Ключевые слова: фуллерен C₆₀, аминоспирт, ацетат свинца(IV), окисление

DOI: 10.31857/S0044460X23070028, **EDN:** HFECZI

Ацетат свинца(IV) является одним из сильных и универсальных окислителей, доступных химикам-органикам, несмотря на его токсичность. Например, он может инициировать ряд ионных и радикальных окислительных процессов алкенов, спиртов, аминов и карбоновых кислот [1]. Двумя распространенными применениями являются бисдекарбоксилирование 1,2-дикарбоновых кислот и расщепление 1,2-диолов и α-гидроксикарбонильных соединений. В химии фуллерена тетраацетат свинца находит применение в качестве реагента, обеспечивающего окислительное присоединение пиперазинов, эфиров аминокислот [2], карбоновых кислот [3] к каркасу фуллерена C₆₀, а также для алкоксилирования гидроксильной группы [4]. Представленная работа является продолжением наших исследований и посвящена изучению взаимодействия аминоспиртов с фуллереном с по-

лучением конденсированных морфолиновых моноаддуктов C₆₀. Морфолин и его производные имеют большое промышленное значение, широкий спектр применения, в том числе и органическом синтезе в качестве ингибиторов коррозии, красителей, лекарственных веществ, инсектицидов [5, 6]. Его фрагмент входит в структуру антибиотика линезолида и противоракового препарата гифитиниб. Химическая модификация каркаса фуллерена C₆₀ путем селективного введения морфолинового фрагмента расширяет структурное разнообразие наноструктур на основе фуллеренов и открывает новые горизонты для получения новых соединений с заданными свойствами. В мировой научной литературе взаимодействию аминоспиртов с фуллереном с получением конденсированных морфолиновых моноаддуктов C₆₀ посвящены работы двух исследовательских групп. Впервые конденса-

Схема 1.



рованные морфолиновые аддукты с участием фуллеренов C_{60} удалось осуществить китайским коллегам в присутствии окислителя CuI (120°C , 6–8 ч, воздух, максимальный выход 35%) [7]. Нами была проведена активация в аминспиртах обеих функциональных групп (аминная и гидроксильная) при совместном воздействии ультразвука и ДМФА (комнатная температура, общее время реакции – 8 ч, воздух) [8–10] с получением ранее неизвестных алкил- и арилзамещенных фуллероморфолинов с выходами 42–56%. Однако в обоих этих способах получения фуллероморфолинов обнаружились ограничения: наличие электроноакцепторных заместителей у атома азота (фенильный) [2-(фениламино)этанол] [7, 9], при α -C относительно атома азота (карбоксильная группа) (2-амино-3-гидроксипропановая кислота) [9] и при β -C относительно атома азота (карбонильная группа) (аминоуксусная кислота) [9] не позволяют получить соответствующие циклоаддукты фуллерена C_{60} . Вероятно, электроноакцепторные заместители понижают нуклеофильность атома азота этих соединений, что отрицательно сказывается на их реакционной способности.

В данной работе изучено взаимодействие 2-(метиламино)этанола **1a**, 2-(фениламино)этанола **1б**, 2-амино-3-гидроксипропановой кислоты (серин) **1в** и аминоксусной кислоты **1г** с фуллереном C_{60} . Взаимодействие фуллерена C_{60} с аминоксусной кислотой **1г**, содержащим электронодонорную метильную группу, ранее было изучено [7, 9]; оно успешно

приводит к целевым аддуктам фуллерена C_{60} с аннелированным морфолиновым фрагментом в присутствии окислителя CuI [7] и при совместном воздействии ДМФА и ультразвука [9] с выходами 35 и 56% соответственно. Для выяснения эффективности предлагаемого в рамках этой работы способа синтеза морфолиновых моноаддуктов C_{60} мы тоже использовали реакцию фуллерена C_{60} с аминоксусной кислотой **1а**.

При взаимодействии на воздухе фуллерена C_{60} с аминоксусной кислотой **1б** в присутствии твердого LiOH и $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ при мольном соотношении $\text{C}_{60}:\text{1б}:\text{LiOH}:\text{Pb}(\text{OAc})_4 = 1:2:2:2.5$ при комнатной температуре в среде толуола в течение 1 ч образуется циклоаддукт **2б** (схема 1). Ход реакции контролировали методом ВЭЖХ; по окончании реакции на хроматограммах растворов присутствуют пики продукта **2б** с t_R 5.1 мин и непрореагировавшего фуллерена C_{60} с t_R 6.8 мин. Максимальный выход целевого продукта **2б** составил 56% (конверсия фуллерена C_{60} – 60%).

Оптимальными условиями реакции являются мольное соотношение исходных реагентов $\text{C}_{60}:\text{1б}:\text{LiOH}:\text{Pb}(\text{OAc})_4 = 1:2:2:2.5$, комнатная температура, время реакции – 1 ч. Использование эквимольного количества аминоксусной кислоты **1б** по отношению к фуллерену C_{60} [$\text{C}_{60}:\text{1б}:\text{LiOH}:\text{Pb}(\text{OAc})_4 = 1:1:2:2.5$] приводит к снижению выхода целевого продукта **2б** до 35%. Увеличение продолжительности реакции до 2 ч и увеличение температуры реакции (до $40\text{--}80^\circ\text{C}$) приводят к увеличению кон-

версии фуллерена до 75–80% и образованию смеси, состоящей из моно- и бисаддукта фуллерена в соотношении 1:0.3 (по данным ВЭЖХ), т. е. снижению селективности. Изменение соотношения исходных реагентов в сторону увеличения количества спирта **16** по отношению к фуллерену C_{60} [C_{60} :**16**:LiOH:Pb(OAc)₄ = 1:10:10:2.5] приводит к образованию смеси, состоящей из моно- и гексааддукта в соотношении 1:0.5 (по данным ВЭЖХ) при конверсии фуллерена 85%. Реакции при отсутствии LiOH или Pb(OAc)₄ не приводят к образованию целевого продукта **26**. Проведение реакции в атмосфере аргона не приводит к значительному изменению выхода **26** (54%). Это указывает на то, что O₂ не оказывает влияния на ход реакции. Использование вместо LiOH других неорганических оснований [NaOH, NaNH₂, Ca(OH)₂] привело к снижению выхода продукта реакции до 49–53%, а в случае пиридина и триэтиламина – к значительному снижению выхода продукта реакции до следовых количеств. Несмотря на то, что органические основания лучше растворяются в неводных средах, они являются гораздо слабыми, чем неорганические основания [11]. Использование в качестве окислителей (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ [Ce(IV)/Ce(III) = 1.61 В] и Mn(OAc)₃·2H₂O [Mn(III)/Mn(II) = 1.509 В] [11, 12], имеющих меньшие значения стандартных окислительно-восстановительных потенциалов, чем у пары Pb(IV)/Pb(II) = 1.69 В, не приводят к образованию циклоаддуктов фуллерена C_{60} .

Выделенный и хроматографически очищенный аддукт **26** является твердым веществом темно-коричневого цвета, строение которого подтверждено с помощью данных ЯМР ¹H и ¹³C, УФ, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Так, масс-спектр соединения **26** содержит пик молекулярного иона с m/z 855.0681 [M]⁺. В спектре ЯМР ¹H аддукта **26** присутствуют сигналы аксиальных [4.03 (²CH_{ax}), 4.17 м. д. (³CH_{ax})] и экваториальных [5.51 (²CH_{eq}), 5.4 м. д. (³CH_{eq})] атомов водорода метиленовых групп и мультиплетный сигнал атомов водорода фенильного кольца при 7.37 м. д. Спектр ЯМР ¹³C содержит сигналы атомов углерода фенильного кольца (127.52, 128.32, 128.67, 129.04 м. д.); sp^3 -гибридизованные атомы углерода фуллеренового каркаса резонируют при 79.9 (⁵C) и 88.6 м. д. (⁶C), что свидетельствует о на-

личии ковалентной связи C_{фуллерен}–O и C_{фуллерен}–N. Дополнительным доказательством ковалентного связывания адденда с каркасом фуллерена являются данные эксперимента НМВС для соединения **26**, которые показывают наличие корреляции атома водорода метиленовой группы [4.17 м. д. (³CH_{ax})] с sp^3 -гибридизованным атомом углерода фуллеренового каркаса ⁵C при 79.9 м. д. Атом водорода фенильного кольца при 7.46 м. д. коррелирует с атомом углерода фуллереновой сферы при 139.9 м. д. В области 135–160 м. д. зарегистрированы сигналы sp^2 -гибридизованных атомов фуллеренового каркаса. УФ спектр аддукта **26** содержит максимум при 429 нм, который характерен для моноциклоаддуктов C_{60} , аннелированных по закрытой [6–6]-связи [9, 10, 13–16]. Реакции [n+2]-циклоприсоединения ($n = 1–4$) по связям [6,6], в том числе гетероциклических систем с участием атома азота, являются энергетически более выгодными, нежели присоединение к связи [5,6] [17,18].

Полученный аддукт **26** растворяется в толуоле, хлороформе, сероуглероде, ДМФА; плохо растворяется в этаноле, ТГФ; не растворяется в диэтиловом эфире. Наличие более электроноакцепторных, чем фенильная группа, карбоксильной (серин **1в**) или карбонильной (аминоуксусная кислота **1г**) групп не способствуют протеканию реакций с фуллереном. Наличие электроноакцепторных групп не только непосредственно на атоме азота в аминоспиртах, но и при α- или β-атоме углерода относительно него существенно понижают его нуклеофильность. Если восстановить карбонильную группу в кислоте **1г** боргидридом натрия NaBH₄, то реакция проходит с образованием незамещенного морфолинового аддукта с выходом 47%, демонстрируя, что электронные эффекты заместителей оказывают влияние на ход реакции. Аминоспирт с электронодонорной группой **1а** в реакциях с фуллереном показал более высокую реакционную способность: целевой продукт **2а** был выделен с выходом 68%. Таким образом, по сравнению с ранее опубликованными способами синтеза соединения **2а** [7, 9] предложенный в этой работе является более эффективным.

Таким образом, нами разработан новый метод синтеза конденсированных морфолиновых аддуктов фуллерена C_{60} , основанный на реакциях N-замещенных аминоспиртов, содержащих элек-

тронодонорный [2-(метиламино)этанол] и электроноакцепторный [2-(фениламино)этанол] заместители в присутствии LiOH и Pb(OAc)₄ при мольном соотношении C₆₀:аминоспирт:LiOH:Pb(OAc)₄ = 1:2:2:2.5 при комнатной температуре в течение 1 ч. Наличие электроноакцепторных групп (карбоксильной или карбонильной) при α- или β-атоме углерода относительно атома азота в аминоспиртах не способствуют протеканию реакций с фуллереном C₆₀.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступный фуллерен C₆₀ (99%, ООО «НеоТехПродукт», Санкт-Петербург). Коммерческие 2-(метиламино)этанол **1a** (98%), 2-(фениламино)этанол **1b** (98%), (±)-2-амино-3-гидроксипропановая кислота (серин) **1в** (98%), аминокислота **1г** (98%), NaNH (95%), Pb(OAc)₄ (95%), (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ (98%), Mn(OAc)₃·2H₂O (97%); LiOH·H₂O, пиридин, триэтиламин, толуол квалификации ХЧ (ООО «АО «Реахим»); NaOH (ЧДА), Ca(OH)₂ (98%, АО «ЛенРеактив») использовали без дополнительной очистки.

Продукты реакции анализировали на ВЭЖХ-хроматографе Altex (модель 330, США) с УФ детектором (λ_{max} 340 нм), колонка Buckyrep Waters 4.6×250 мм при 30°C (толуол – подвижная фаза, расход 1.0 мл/мин). Смеси разделяли на металлической препаративной колонке Cosmosil Buckyrep Waters (10×250 мм) при температуре ~20°C (элюент – толуол, скорость потока – 3.0 мл/мин). УФ видимые спектры регистрировали в CHCl₃ (l 1 и 0.1 см) на спектрометре PerkinElmer Lambda 750. Одномерные (¹H и ¹³C) и двумерные (COSY, HSQC и HMBC) спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance II 500 HD Ascend [500.17 (¹H) и 125.77 МГц (¹³C)], в качестве растворителя использовали смесь CDCl₃–CS₂ (3:1), в качестве внутреннего стандарта – Me₄Si. Масс-спектры получены на жидкостно-газовом квадрупольно-тандемном масс-спектрометре высокого разрешения Bruker MaXis (Германия).

Общая методика синтеза соединений 2. К раствору 0.042 ммоль (30 мг) фуллерена C₆₀ в 10 мл толуола добавляли 0.084 ммоль аминоспирта **1** (6.7 мкл **1a**, 10.5 мкл **1b**) и 0.084 ммоль (2 мг)

LiOH. Полученную смесь перемешивали на воздухе в течение 10 мин при комнатной температуре, затем добавляли 0.1 ммоль (46.6 мг) ацетата свинца и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Исходный темно-фиолетовый раствор приобретал темно-коричневую окраску. После окончания реакции раствор пропускали через колонку, заполненную небольшим слоем силикагеля (~4 см). Продукт реакции выделяли с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. После удаления растворителя в вакууме получали целевой продукт в виде темно-коричневого порошкообразного вещества.

1,9-[4'-Метилморфолин]-1,9-дигидро-(C₆₀-I_h)[5,6]фуллерен (2a). Выход 22.5 мг (68%), порошок темно-коричневого цвета, т. пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.5 с (3H, CH₃), 4.1 м (2H, CH₂), 4.9 м (2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 43.18, 46.02, 61.35, 78.25 (*sp*³-C₆₀), 87.10 (*sp*³-C₆₀), 136.30, 136.82, 137.23, 139.77, 142.50, 142.87, 143.55, 144.95, 145.39, 145.52, 145.88, 145.94, 146.22, 146.31, 146.46, 146.85, 148.39, 148.59, 150.17. УФ спектр (CHCl₃), λ_{max}, нм: 257, 316, 404, 429. Масс-спектр, *m/z*: 793.0525 [*M*]⁺ (вычислено для C₆₃H₇NO: 793.0522).

1,9-[4'-Фенилморфолин]-1,9-дигидро-(C₆₀-I_h)[5,6]фуллерен (2b). Выход 20 мг (56%), порошок темно-коричневого цвета, т. пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.03 с (1H, ²CH_{ax}), 4.17 с (1H, ³CH_{ax}), 5.4 с (1H, ³CH_{eq}), 5.51 с (1H, ²CH_{eq}), 7.27–7.51 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 58.6, 60.5, 79.9 (*sp*³-C), 88.6 (*sp*³-C), 127.52, 128.32, 128.67, 129.04, 134.42, 137.19, 137.93, 139.56, 139.68, 141.54, 141.78, 142.03, 142.49, 142.84, 143.14, 144.94, 145.44, 145.53, 145.86, 146.35, 146.64, 148.40, 146.6218, 150.50, 151.26. УФ спектр (CHCl₃), λ_{max}, нм: 253, 321, 403, 429. Масс-спектр, *m/z*: 855.0681 [*M*]⁺ (вычислено для C₆₈H₉NO: 855.0679).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кинзябаева Земфира Сабитовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0687-7853>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Структурные исследования соединений выполнены в Центре коллективного пользования «Аги-

дель» Института нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания (тема FMRS-2022-0077).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mihailović M. L., Čeković Ž., Mathes B.M.* // Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. 2005. doi 10.1002/047084289X.r1006.pub2
2. *Трошин П.А., Любовская Р.Н.* // Усп. хим. 2008. Т. 77. С. 323; *Troshin P.A., Lyubovskaya R.N.* // Russ. Chem. Rev. 2008. Vol. 77. P. 305. doi 10.1070/RC2008v077n04ABEH003770
3. *Li F.-B., Liu T.-X., Huang Y.-S., Wang G.-W.* // J. Org. Chem. 2009. Vol. 74. P. 7743. doi 10.1021/jo901028x
4. *Chuang S.-C., Clemente F.R., Khan S.I., Houk K.N., Rubin Y.* // Org. Lett. 2006. Vol. 8. P. 4525. doi 10.1021/ol061707e
5. *Пальчиков В.А.* // ЖОрХ. 2013. Т. 49. С. 807; *Pal'chikov V.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. P. 787. doi 10.1134/S1070428013060018
6. *Гайле А.А., Сомов В.Е., Залищевский Г.Д.* Морфолин и его производные. СПб: Химиздат, 2007. 336 с.
7. *Yang H.-T., Ge J., Lu X.-W., Sun X.-Q., Miao C.-B.* // J. Org. Chem. 2017. Vol. 82. P. 5873. doi 10.1021/acs.joc.7b00741
8. Пат. 2772722 (2022). РФ.
9. *Kinzyabaeva Z. S., Sabirov D. Sh.* // Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures. 2022. Vol. 30. P. 1134. doi 10.1080/1536383X.2022.2078314
10. *Кинзябаева З.С., Сабиров Д.Ш.* // ЖОрХ. 2023. Т. 59. С. 237. doi 10.31857/S051474922302009X; *Kinzyabaeva Z.S., Sharipov G.L.* // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58. P. 1915. doi 10.1134/s1070428022120223
11. *Рабинович В.А., Хавин З.Я.* Краткий химический справочник. Л.: Химия, 1991. 432 с.
12. *Лурье Ю.Ю.* Справочник по аналитической химии. М.: Химия, 1989. 448 с.
13. *Kinzyabaeva Z.S., Sharipov G.L.* // Ultrason. Sonochem. 2018. Vol. 42. P. 119. doi 10.1016/j.ultsonch.2017.11.012
14. *Булгаков Р.Г., Кинзябаева З.С.* // ЖОрХ. 2014. Т. 50. С. 1206; *Bulgakov R.G., Kinzyabaeva Z.S.* // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. P. 1189. doi 10.1134/S107042801408020X
15. *Isaacs L., Wehrsig A., Diederich F.* // Helv. Chim. Acta. 1993. Vol. 76. P. 1231. doi 10.1002/hlca.19930760310
16. *Elemes Y., Silverman S.K., Sheu C., Kao M., Foote C.S., Alvarez M.M., Whetten R.L.* // Angew. Chem. Int. Ed. 1992. Vol. 31. P. 351. doi 10.1002/anie.199203511
17. *Hirsch A.* // Synthesis 1995. Vol. 8. P. 895. doi 10.1055/s-1995-4046
18. *Kampe K.-D., Egger N., Vogel M.* // Angew. Chem. Int. Ed. 1993. Vol. 32. P. 1174. doi 10.1002/anie.199311741

Synthesis of *N*-Substituted Morpholine C₆₀-Fullerene Adducts in the Presence of LiOH and Lead(IV) Acetate

Z. S. Kinzyabaeva^{a*} and Z. N. Fazletdinova^a

^a *Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450075 Russia*
**e-mail: zefa5@rambler.ru*

Received May 18, 2023; revised June 29, 2023; accepted June 30, 2023

A *N*-phenyl-substituted morpholine adduct of C₆₀ fullerene, 1,9-[4'-phenylmorpholine]-1,9-dihydro-(C₆₀-I_h)[5,6]fullerene, was obtained for the first time with a yield of 56% in the reaction of 2-phenylaminoethanol with fullerene in the presence of LiOH and Pb(OAc)₄ at room temperature for 1 h. The amino alcohol with an electron donor group (2-methylaminoethanol) in the reaction with fullerene showed a higher reactivity: the product 1,9-[4'-methylmorpholine]-1,9-dihydro-(C₆₀-I_h)[5,6]fullerene was isolated in 68% yield. The presence of electron-withdrawing groups at the α- or β-carbon atom relative to the nitrogen atom in amino alcohols [carboxylic (2-amino-3-hydroxypropanoic acid, serine) or carbonyl (aminoacetic acid) groups] does not contribute to the reactions with fullerene under the studied conditions.

Keywords: C₆₀ fullerene, amino alcohols, lead (IV) acetate, oxidation